

TNF- α 抑制剂治疗 RA 相关的乙肝再激活风险 Meta 分析杨建国¹, 孙玉莹², 曹娇娇², 樊冰³

(山东中医药大学 1 中医学院, 2 第一临床医学院, 济南 250014; 3 山东中医药大学附属医院, 济南 250014)

[摘要] **目的:**对使用肿瘤坏死因子抑制剂的乙肝感染相关的类风湿关节炎患者进行乙肝再激活风险的 Meta 分析。**方法:**对目标数据库进行检索,对符合要求的文献进行收集整理,确定纳入文献后提取相关的数据进行数据分析。**结果:**本研究共纳入 14 篇相关研究,涉及 534 例乙肝相关的类风湿关节炎患者,其整体综合乙肝再激活率为 0.017 5 (95% CI:0.005 4,0.034 0), $I^2 = 67%$, $P < 0.01$ 。在亚组分析中,使用糖皮质激素得到的乙肝再激活率为 0.067 6 (95% CI:0.039 6,0.101 2), $I^2 = 89%$, $P < 0.01$ 。未使用糖皮质激素得到的乙肝再激活率为 0.045 7 (95% CI:0.016 4,0.084 6), $I^2 = 69%$, $P < 0.01$ 。**结论:**乙肝感染相关的类风湿关节炎患者在使用肿瘤坏死因子抑制剂后具有一定的乙肝再激活率。在亚组分析中,目标人群的乙肝再激活率呈现出较为明显的地区分布,且使用糖皮质激素的亚组乙肝再激活率高于未使用糖皮质激素亚组。

[关键词] 类风湿关节炎;乙肝;肿瘤坏死因子抑制剂;乙肝再激活;Meta 分析

[中图分类号] R979.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)22-2275-09

A Meta analysis of hepatitis B reactivation associated with tumor necrosis factor- α inhibitors in rheumatoid arthritis

YANG Jian-guo¹, SUN Yu-ying², CAO Jiao-jiao², FAN Bing³

(1 College of Traditional Chinese Medicine, 2 First College of Clinical Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China; 3 Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the possibility of hepatitis B reactivation in patients with hepatitis B infection-associated rheumatoid arthritis who were treated with TNF inhibitors. **Methods:** Literature search method and inclusion and exclusion criteria were established, then the databases were searched, literature meeting inclusion criteria were collected, and relevant data was extracted for analysis. **Results:** A total of 14 studies involving 534 HBV-related rheumatoid arthritis patients were included. The overall comprehensive hepatitis B reactivation rate was 0.017 5 [95% CI: 0.005 4, 0.034 0], $I^2 = 67%$, $P < 0.01$. In the subgroup analysis, the reactivation rate of hepatitis B using glucocorticoids was 0.067 6 [95% CI: 0.039 6, 0.101 2], $I^2 = 89%$, $P < 0.01$. The reactivation rate of hepatitis B without glucocorticoids was 0.045 7 [95% CI: 0.016 4, 0.084 6], $I^2 = 69%$, $P < 0.01$. **Conclusion:** The employment of TNF inhibitors in patients with HBV-related rheumatoid arthritis had a certain rate of hepatitis B reactivation. In the subgroup analysis, the rate of hepatitis B reactivation in the target population showed a distinct regional distribution, and the rate of hepatitis B reactivation in the glucocorticoid-using subgroup

[作者简介] 杨建国,男,硕士研究生,主要从事缓控释制剂与靶向制剂研究。E-mail:a2271500910@163.com。

[通讯作者] 樊冰,男,研究生导师,主要从事中医治疗风湿免疫性疾病的研究。E-mail:icjii.263.com。

was higher than that in the glucocorticoid-not subgroup.

[Key words] rheumatoid arthritis; hepatitis B virus; tumor necrosis factor inhibitor; hepatitis B virus reactivation; Meta analysis

肿瘤坏死因子抑制剂 (tumor necrosis factor inhibitor, TNFi) 和疾病修饰型抗风湿病药物 (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs) 是目前被广泛用于类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 等自身免疫性疾病的有效治疗方法, 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 抑制剂作为生物制剂是 RA 的重要治疗药物^[1]。TNF- α 是一种重要的促炎性细胞因子, 参与全身炎症反应和宿主对细胞内病原体的防御机制^[2]。其抑制剂可以通过与乙肝病毒 (hepatitis B virus, HBV) 特异性细胞毒性 T 淋巴细胞 (cytotoxic T lymphocytes, CTL) 反应和降低 TNF- α 的表达影响 HBV 的复制和根除, 从而导致 HBV 潜伏感染的重新激活 (hepatitis B virus reactivation, HBVr)^[3]。基于 TNF- α 抑制剂在风湿性疾病中的重要治疗作用, 且 TNF- α 抑制剂会影响 HBV 病毒的复制和根除, 因此该抑制剂有可能引起病毒复制逃脱, 从而导致病毒在肝细胞内感染的扩散和循环病毒载量的增加, 进而影响风湿性疾病合并 HBV 患者的预后以及疗效。在检索近年研究的过程中发现, 由于 RA 合并 HBV 感染这一条件的框定在一定程度上降低了可纳入研究患者的数量, 并且 HBVr 在 HBV 患者中又属于小概率事件 (5% 左右), 导致了该研究方向的研究方案难以实行、大样本数据难以获得、纳入患者数量普遍较少、研究结果参差不齐等诸多问题^[4]。在很多研究中, 我们很难分辨究竟是由于样本数量不足导致 HBVr 现象难以观察, 还是由于 TNFi 治疗 RA 导致的 HBVr 概率本身就比较低。

高质量的 Meta 分析可以在一定程度上解决这样的小概率问题, 但是相关领域的系统评价间隔时间较长, 纳入的文献也相对较早, 并且结果也同可检索到的观察性研究结果一样存在争议, 因此对系统评价进行数据更新并综合评价既往系统评价的优劣以得出有意义的结论就显得尤为重要, 本文对使用 TNF- α 抑制剂的乙肝感染相关的 RA 患者进行 HBVr 的 Meta 分析, 报道如下。

1 方法

1.1 检索策略 检索数据库包括英文数据库、临床试验数据库以及中文数据库。检索的英文数据

库包括 PubMed, Web of Science, OVID, MEDLINE, EMBASE; 检索的临床试验数据库包括 ClinicalTrials 和 Cochrane Library; 检索的中文数据库包括中国知网、维普、万方、中国生物医学文献数据库 (China Biology Medicine disc, CBMdisc) 数据库。

检索词按照 PICOS 原则设置, 中文检索词包括: 类风湿关节炎、乙型肝炎、乙肝、乙肝再激活、乙肝再活化、肝衰竭、肝功能异常、肿瘤坏死因子抑制剂、肿瘤坏死因子、英夫利昔单抗、阿达木单抗、依那西普、戈利木单抗、赛妥珠单抗。英文检索词包括: RA, rheumatoid arthritis, TNF, TNF inhibitor, TNFi, tumor necrosis factor, anti tumor necrosis factor alpha, infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab, etanercept, hepatitis B virus reactivation, hepatitis B, hepatitis B virus, HBV, hepatitis B activation, hepatic failure。由于选择纳入的文献不限制是否设立对照组及研究类型, 因此未对 I (intervention)、S (study design) 设置检索词。对上述检索词以布尔逻辑符 (“and”, “or”, “not”) 连接进行检索, 检索结果导入 EndNote 软件进行初筛。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ① 研究类型包括随机对照研究 (RCT)、临床对照试验、队列研究 (前瞻性或回顾性) 或病例系列研究。② 研究方向为在接受 TNF- α 治疗的 RA 患者中观察 HBVr 情况。③ 研究对象为临床上诊断为 RA 患者且符合 1987 年美国风湿病学会 (American College of Rheumatology, ACR) 分类诊断标准或 2010 年美国风湿病学会/欧洲风湿联盟 (ACR/European League Against Rheumatism, EULAR) 分类诊断标准^[5-6]。④ 所有患者需要有完整的基线数据以及随访的 HBV 血清标志物和肝功能检查结果, 且属于慢性乙肝携带者或既往乙肝感染者, 无活动性肝炎, 无肝硬化、肝癌及其他慢性肝损伤。⑤ 纳入研究的患者至少使用下列 TNFi 之一: 英夫利昔单抗、阿达木单抗、戈利木单抗、赛妥珠单抗、依那西普, 其他作用靶点相同的 TNFi 如益赛普 (注射用重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白, 国药准字 S20050058, 规格: 12.5 mg, 25 mg) 等也被纳入其中。⑥ 鉴于相关研究数据较少, 符合要求的相关研究数

据在许多研究中只在亚组中包含,故而这类研究如果 HBV 相关的 RA 患者亚组数据可以分离,也可以被纳入本系统评价中。

HBV_r 定义为 HBV 复制在非活动性或已缓解的乙肝患者中突然增加,其特征为 HBV 的 DNA 在先前未活动或已痊愈的 HBV 感染患者血清中突然出现或升高^[7]。

1.2.2 排除标准 ① 非 RA 患者或与 HBV_r 无关的研究。② HBV 合并丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 感染且无法获得详细 HBV 再激活分组信息的研究,以及仅包含 HCV 病毒感染史患者的研究也被排除在外。

1.3 研究的选择纳入流程

2 位研究者根据纳入和排除标准独立选择研究。首先阅读标题和摘要,进行初步筛选。然后收集完整的论文原文,阅读全文进行全文筛选。选择过程中 2 位研究者均需独立进行筛选,分歧通过讨论解决,如无法协商解决则由第 3 位研究者决定。

1.4 质量评价与数据提取

研究者使用定制的数据提取表提取数据,包括以下信息:研究类型(RCT、对照试验、队列研究或病例系列研究)、研究地点、样本量(如有亚组则分别提取亚组样本量)、平均年龄和性别、随访时间、HBV 状态(慢性 HBV 感染、已治愈 HBV 感染或隐匿性 HBV 感染)、RA 治疗方案(糖皮质激素、DMARDs 或生物 DMARDs,同时提取 TNFi 名称)、是否采取预防性抗病毒措施以及预防性抗病毒方案、HBV_r 事件发生数/率。

由于纳入研究大部分为队列研究,且有很多为单臂回顾性队列,因此纳入的研究采取纽卡斯尔-渥太华量表(the Newcastle-Ottawa Scale, NOS)文献质量评价量表进行质量评价^[8]。

1.5 统计学方法

研究计算了 RA 患者接受 TNFi 治疗后 HBV 再激活率及其 95% 可信区间(95% confidence interval, 95% CI)。数据经过 1/2 校正处理及 Freeman-Tukey 双重反正弦变换以稳定数据^[9-10]。后经过 R 软件进行 Meta 分析得出整体再激活率及其 95% CI。使用 Q 检验以及 I^2 检验研究结果的异质性, $Q < 0.1$ 或 $I^2 > 50%$ 表明存在显著的异质性,若异质性无法忽略,则选用随机效应模型;若异质性可以忽略,则

选用固定效应模型。后根据研究地区、是否使用抗病毒预防、糖皮质激素药物以及使用 TNFi 类型进行亚组分析。文献筛选使用 EndNote X9.1 软件,Meta 分析操作通过 R 4.2.2 中的“Meta”包进行,必要的数据处理使用 Excel 进行。

2 结果

2.1 检索结果

中文数据库共检索到文献 776 篇,英文数据库共检索到文献 1 610 篇,检索结果导入 EndNote X9.1 软件,通过筛选去除重复文献共 528 篇,其中中文文献 207 篇,英文文献 321 篇。后经过阅读题目与摘要初步去除不符合纳入标准的文献后,剩余中文文献 20 篇,英文文献 169 篇。初步筛选后的文献再次经过全文仔细阅读,去除干预措施、结局指标、研究对象、研究类型不符合的文献后剩余 18 篇文献,其中 15 篇为英文文献,3 篇为中文文献。最后经过 NOS 量表评价,去除评分低于 5 的文献,最终剩余 14 篇文献纳入 Meta 分析^[11-24]。

2.2 研究特征

14 篇文献中,2 篇为中文文献^[23-24],12 篇为英文文献^[11-22]。其中 10 篇为亚洲文献^[14,16,24],4 篇为欧洲文献^[11,13,15]。在所有文献中,只有 6 篇文献报道了 HBV_r 阳性病例。但是为了避免人为的报告偏倚,我们还是将无 HBV_r 阳性病例的文献纳入本研究中,提取结果进行 1/2 校正以避免零事件的发生,以求更客观地反映真实的 HBV 再激活率(表 1)。

2.3 质量评价

全文筛选后剩余的文献采用 NOS 质量评价量表进行评价,共 18 篇文献,去除评分 < 5 的文献后,剩余 14 篇。评分为 8 分的文献只有 1 篇(7.14%)^[19],7 分的文献有 5 篇(35.71%)^[12-15,20],6 分的文献有 5 篇(35.71%)^[18,21,24],5 分的文献有 3 篇(21.43%)^[11,16-17]。

2.4 总体患病率

在排除了 NOS 质量评分 < 5 的研究后,共剩余 14 篇文献纳入研究,将纳入文献的原始数据进行整合,经过 1/2 校正及 FT 双反正弦变换后,得出的 RA 合并 HBV 感染史的患者在使用 TNFi 后的整体 HBV 再激活率为 0.017 5 (95% CI: 0.005 4, 0.034 0), $I^2 = 67%$, $P < 0.01$ (图 1)。

表 1 数据提取表

文献名	研究类型	患者数量	年龄/年	性别/男/女	研究地点	干预措施(TNFi)
Ballanti,2014	回顾性	32	63.26 ± 8.93	2/30	意大利	依那西普、阿达木单抗
Biondo,2013	前瞻性	20	63 ± 9.5	7/13	意大利	依那西普、阿达木单抗、戈利木单抗、英夫利昔单抗
Charpin,2009	前瞻性	21	57.7 ± 2.7	8/13	法国	英夫利昔单抗、依那西普、阿达木单抗
Chen,2016	回顾性	123	49.5	25/98	中国	TNFi(具体未描述)
F,2009	前瞻性	67	—	26/41	意大利	依那西普、英夫利昔单抗、阿达木单抗
Jung,2014	回顾性	12	—	—	韩国	依那西普
Lan,2011	回顾性	88	50.1 ± 12.0	11/77	中国	依那西普、阿达木单抗
NAKAMURA,2014	回顾性	57	61(36-81)	10/47	日本	英夫利昔单抗、依那西普、阿达木单抗
Ryu,2012	回顾性	49	非预防组: 40.2 ± 11.8 预防组: 47.0 ± 15	30/19	韩国	依那西普、英夫利昔单抗、阿达木单抗
Tamori,2011	前瞻性	50	59(15-73)	9/41	日本	英夫利昔单抗、依那西普、阿达木单抗
Watanabe,2018	回顾性	152	68(62-74)	32/120	日本	阿达木单抗、英夫利昔单抗、赛妥珠单抗、戈利木单抗、依那西普
Zhang,2013	回顾性	41	46.2 ± 2.72	7/34	中国	英夫利昔单抗
金,2015	前瞻性	156	32.7 ± 9.7	60/96	中国	依那西普、英夫利昔单抗、阿达木单抗
赵,2017	前瞻性	43	44 ± 10	11/32	中国	益赛普

文献名	干预措施(TNFi除外)	抗病毒药物占比	糖皮质激素使用占比	乙肝再激活患者数量	随访时间/月	NOS质量评分
Ballanti,2014	拉米夫定、DMARDs	3/26	5/32	0	27.16 ± 23.66	5分
Biondo,2013	DMARDs、甲氨蝶呤、环孢素A、柳氮磺吡啶、糖皮质激素	—	65%	0	45 ± 22	7分
Charpin,2009	甲氨蝶呤	—	—	0	27.2(7~56)	7分
Chen,2016	sDMARD、bDMARD、抗病毒药物、糖皮质激素	0	51/123	8	28.1	7分
F,2009	甲氨蝶呤、NSAIDs、糖皮质激素	—	43/67	0	42.55 ± 21.33	7分
Jung,2014	恩替卡韦、替比夫定、替诺福韦、拉米夫定	5/12(42%)	—	3	—	5分
Lan,2011	DMARDs(甲氨蝶呤等)、糖皮质激素	10/88	100%	6	12	5分
NAKAMURA,2014	托珠单抗、阿巴西普	—	—	3	18(2-27)	6分
Ryu,2012	抗病毒预防、DMARDs:甲氨蝶呤、柳氮磺吡啶、来氟米特、羟氯喹	40.82%	—	0	14	8分
Tamori,2011	甲氨蝶呤、柳氮磺吡啶、恩替卡韦	100%	—	0	23(12~32)	7分
Watanabe,2018	非TNF抑制剂的bDMARD:阿巴西普、托珠单抗;甲氨蝶呤、糖皮质激素	—	107(70%)	7	15(4~34)	6分
Zhang,2013	甲氨蝶呤	—	—	0	7.5	6分
金,2015	DMARDs(甲氨蝶呤、来氟米特、硫酸羟氯喹)	—	0	1	6	6分
赵,2017	甲氨蝶呤	—	0	0	12	6分

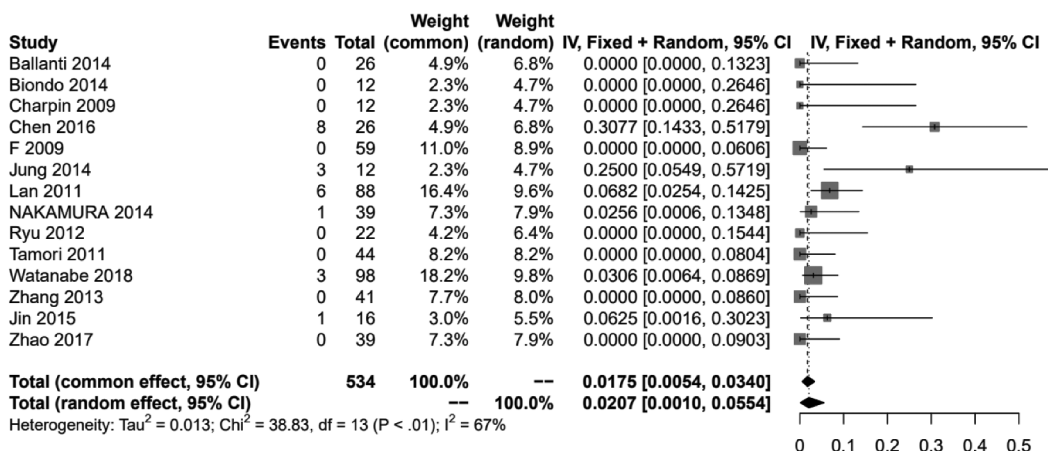


图1 总体HBV再激活率森林图

2.5 亚组分析

2.5.1 按研究地点进行亚组分析 本研究中文献研究地点基本集中在意大利、法国、中国、韩国以及日本。按照研究地点,将其分为亚洲国家以及欧洲国家两部分进行亚组分析。欧洲国家所发表的4篇文献中均未发现HBV阳性病例,其HBV再激活率为0.0000(95%CI:0.0000,0.0124), $I^2=0%$, $P=0.94$ ^[11-13,15]。亚洲国家纳入的文献有10篇,进行数据处理后,得出其HBV再激活率为0.0288(95%CI:0.0122,0.0501), $I^2=73%$, $P<0.01$ ^[14,16-24]。

将亚洲国家纳入的10篇文献按照研究地点分为中国、韩国、日本,对所得到的研究数据进行整合,研究地点在中国的共有5篇^[14,17,22-24],对其进行数据分析,得出其HBV再激活率为0.0437(95%CI:0.0167,0.0795), $I^2=82%$, $P<0.01$ 。研究地点在韩国的共有2篇,对其进行数据分析,得出其HBV再激活率为0.0426(95%CI:0.0000,0.1520), $I^2=84%$, $P=0.01$ ^[16-19]。研究地点在日本的共有3篇,其HBV再激活率为0.0175(95%CI:0.0012,0.0456), $I^2=0%$, $P=0.41$ ^[18,20-21]。

2.5.2 按乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)情况分析 由于纳入文献数量不足,且乙肝感染相关的抗原/抗体状态较为复杂,难以根据抗原/抗体状态进行更为细致的亚组分析,我们仅将纳入的文献根据HBsAg阳性情况将患者数据分为了HBsAg阳性及阴性亚组。其中6篇论文介绍了HBsAg阳性患者的乙肝再激活情况^[11,14,17,20,23-24],而HBsAg阴性亚组同样包含了6篇^[11,13,17,20,22-23]。合并后得到HBsAg阳性亚组乙肝再激活率为0.1359(95%CI:0.0523;0.2196), $I^2=47%$, $P=0.09$;

HBsAg阴性亚组得到的乙肝再激活率为0.0044(95%CI:0.0000;0.0199), $I^2=0%$, $P=0.98$ 。

2.5.3 按是否使用抗病毒药物分析 本研究将纳入的文献涉及使用抗病毒药物预防的研究中使用及不使用抗病毒预防的患者数据分离,其中5篇文献详细介绍了抗病毒药物分类^[11,16-17,19-20],使用抗病毒预防的患者HBV再激活率为0.0000(95%CI:0.0000,0.0471), $I^2=0$, $P=0.53$ 。不使用抗病毒预防的患者HBV再激活率为0.0154(95%CI:0.0039,0.0318), $I^2=66%$, $P<0.01$ 。

2.5.4 按是否使用糖皮质激素分析 在纳入的研究中,有明确描述是否使用糖皮质激素的研究共8篇,其中有1篇糖皮质激素使用率为100%^[17],2篇使用率为0^[23-24]。Ballanti等^[11]在2014年的研究中,数据仅包括使用糖皮质激素量 $>7.5\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 的患者数量,Bobbio-Pallavicini等^[15]在2009年的研究数据中无法将使用糖皮质激素的RA患者数量分离出来,因此这2篇不纳入分析。综合剩余6篇研究数据得出涉及可以分离糖皮质激素治疗数据的患者数量共438例。Meta分析结果显示使用糖皮质激素的患者HBV再激活率为0.0676(95%CI:0.0396,0.1012), $I^2=89%$, $P<0.01$,未使用糖皮质激素的患者HBV再激活率为0.0457(95%CI:0.0164,0.0846), $I^2=69%$, $P<0.01$ 。结果显示使用糖皮质激素可能会增加HBVr的风险。

2.5.5 按TNFi类型分析 本研究中汇总纳入的文献涉及TNFi共6种,分别是依那西普、阿达木单抗、英夫利昔单抗、戈利木单抗、赛妥珠单抗及益赛普。其中赛妥珠单抗以及益赛普亚组并未发现HBVr的患者。原始数据经过整合处理后得出使用阿达木单

抗的患者 HBV 再激活率为 0.000 0 (95% CI:0.000 0, 0.019 3), $I^2 = 0$, $P = 0.87$ 。使用戈利木单抗的患者 HBV 再激活率为 0.000 0 (95% CI:0.000 0, 0.056 3), $I^2 = 0$, $P = 0.71$ 。依那西普的患者 HBV 再激活率为 0.012 8 (95% CI:0.000 0, 0.071 2), $I^2 = 37\%$, $P = 0.15$ 。英夫利昔单抗的患者 HBV 再激活率为 0.000 3 (95% CI:0.000 0, 0.099 7), $I^2 = 55\%$, $P = 0.06$ 。

由于赛妥珠单抗以及益赛普亚组均仅有 1 项研究纳入,因此无法进行 Meta 分析,且无法分析异质性,除外这 2 种 TNFi 后其余药物并未发现明显的统计学差异。

2.6 发表偏倚

对于此类临床试验来说,无 HBV 阳性病例的研究可能会比有 HBV 阳性病例的研究发表难度更大,即临床研究本身就无法避免存在发表偏倚,因此大部分 Meta 分析所得出的结果可能都更偏向于得出阳性结论,这种类型的发表偏倚是很难避免以及消除的。

另外,本文纳入了英文及中文的文献,这样就使得研究人群就更多偏向于以英文及中文为母语的人群,且中文文献纳入会在一定程度上增加中国地区 HBV 再激活率的权重,从而影响 HBV 再激活率的计算,这在一定程度上也会造成偏倚。

3 讨论

3.1 整体再激活率

研究结果显示,针对 RA 患者使用 TNFi 后整体 HBV 再激活率为 0.017 5 (95% CI:0.005 4, 0.034 0),这与 Cantini 等^[25]在 2014 年的研究结果 [0.042 (95% CI:0.014, 0.082)], $I^2 = 74.7\%$] 有所差别。这一结果说明虽然 HBVr 的发生率并不高,但也具有一定的发生率,故医疗资源比较充足的国家和地区可以考虑将肝功能指标以及 HBV 的血清学状态检测作为使用 TNFi 后的定期筛查项目,也可将抗病毒药物预防性治疗作为具有乙肝既往史患者的常规处理,但这一决定有可能会造成医疗资源的浪费。因此在医疗资源相对匮乏的地区,可以适当延长定期复查的时间或减少复查项目,并在血清转氨酶出现异常时再予以一定的抗病毒药物预防或治疗。有研究认为对于需要 TNFi 治疗的 RA 患者,可以进行 HBsAg 和乙型肝炎核心抗体 (hepatitis B core antibody, HBcAb) 状态的定期检测,但是不建议作为常规预防手段^[26]。

3.2 按研究地点进行的亚组分析

本次研究得出纳入患者使用 TNFi 后 HBV 再激活率有可能具有一定的地区相关性。WHO 研究表明,亚洲地区正常人群的 HBV 患病率为 3% (95% CI: 2.3 ~ 6.0), 整体高于欧洲地区的 HBV 患病率 1.5% (95% CI:1.1 ~ 2.4)^[27], 这与本次研究得出的 HBV 再激活率呈正相关,说明 HBVr 的发生可能与 HBV 的地区基线患病率有关,即 HBVr 可能是由于 HBV 患者痊愈后再次接触 HBV 病毒造成的。

由于饮食习惯、人口基数、国家管控等因素,欧洲地区的整体 HBV 感染率较低,加之欧洲人口密度较低,因此 HBV 患者的分布密度较亚洲低很多,而其中使用 TNFi 的 RA 患者就更少,对于当地的研究者来说,这意味着更高的病例收集难度以及更低的研究收益,进而对该方向的研究数量产生一定影响。这种偏倚就分析来看会导致 HBV 再激活率偏低。另一角度分析,不同国家地区对于乙肝的预防措施不同,部分国家指南规定在肝功能异常时采取抗病毒措施,另外一些国家则以 HBV DNA 作为使用抗病毒药物的标准,这一因素对于 HBV 再激活率的影响是不可忽视的,这可能也是不同地区 HBV 再激活率具有较明显不同的原因之一。总之,欧洲具有 HBV 感染史的 RA 患者使用 TNFi 后 HBV 再激活率低于亚洲,此结论大致符合预期,但是其中可能存在的偏倚也是不容忽视的。

3.3 按 HBsAg 情况进行的亚组分析

本研究得出的 HBsAg 阳性及 HBsAg 阴性亚组的 HBV 再激活率来看,HBsAg 阳性与 HBVr 的发生可能具有一定的相关性。但是考虑到各研究的样本量较小以及不同亚组因素之间的相互影响,我们只能认为不应该否认 HBsAg 阳性与 HBVr 之间的相关性。HBsAg 在乙肝的病理过程中与乙肝的严重程度有一定的相关性,更明确且更具可信度的研究结果需要期待未来更大样本的临床试验验证。

3.4 按是否使用抗病毒药物进行的亚组分析

由于部分纳入的研究对于是否使用抗病毒药物未进行明确描述,导致能够纳入该亚组的研究数量较少,本次研究对于使用抗病毒药物是否会影响 HBV 再激活率并未得出具有统计学差异的结论。但就临床医师对于抗病毒预防策略使用的时机而言,部分医师在使用 TNFi 之前或开始使用时就应用抗病毒药物预防,而另一部分医师在患者出现了转氨酶升高等预兆时才使用^[28],因此按照是否使用抗

病毒药物预防进行分组,一定程度上引入了临床医师的主观判断所导致的偏倚,影响了研究结果可信度。另外使用药物种类以及剂量也可能在一定程度上干扰 HBV 再激活率(不只是在抗病毒预防亚组,在其他亚组也有相似的问题)。结论无效也有可能是因为本研究所纳入的研究中使用抗病毒预防亚组的人数较少,使用 1/2 校正时对于研究结果的影响并不能够完全忽略,也会导致偏倚的产生。

根据如上分析,若要得出具有足够可信度的结论,尚需要更大样本量以及更明确分组的研究纳入。在纳入的研究中,部分研究数据显示抗病毒预防可以降低 HBV 再激活率^[28-30]。一些学者研究了不同抗病毒方案之间有效性的区别,得出拉米夫定对于 HBVr 的作用可能不如其他抗病毒方案,提示不同的抗病毒药物由于不同的作用机制对于 HBVr 的预防效果也会不同^[31]。而纳入研究中拉米夫定的有效性低于其他抗病毒药物可能是因为诱导了 YMDD 基因序列突变导致耐药性升高所致^[32]。而 2018 年的一项研究方向类似的 Meta 分析同样没有发现抗病毒预防与 HBVr 之间的关联^[33]。由此可见,这一亚组的讨论在以往的研究中也存在争议,也同样存在未得出有效结论。对于抗病毒药物的使用来说,在医疗资源相对充足的现在,我们提倡对使用 TNFi 的目标人群常规使用抗病毒药物治疗,以降低乙肝再激活的概率以及不良事件的发生。

3.5 按是否使用糖皮质激素进行的亚组分析

在是否使用糖皮质激素的亚组分析中显示,使用糖皮质激素可能会增加目标人群的 HBV 再激活率,这与 Grossi 等^[34]的研究结论一致。相反地,在 Cheng 等^[35]的研究中无类固醇的化学疗法降低了 HBsAg 阳性淋巴瘤患者 HBV 再激活率和严重程度。在很多国家的治疗指南中,糖皮质激素作为很重要的治疗药物,临床上很难避免使用^[36-37],所以在使用糖皮质激素的过程中,可以适当调整对于肝功能以及 HBV 血清学指标的检测周期,并且可以考虑在使用糖皮质激素治疗的同时进行抗病毒预防治疗以降低 HBVr 的发生。

3.6 按使用药物类型进行的亚组分析

在使用药物类型分类进行的亚组分析中,并未得出有效的结论证明不同的 TNFi 对 HBV 再激活率有不同的影响,除益赛普及赛妥珠单抗外,其余 4 种药物得出的再激活率没有明显的统计学差异。也就是说,不同的 TNFi 之间对于 HBVr 的影响可能是相

似的。Moghoofei 等^[38]在 2018 年的研究中虽然介绍了抗病毒具体药物亚组的合并 HBVr 数据,但是均为多种药物合并的数据而未提取每一种药物的单独数据,这种数据分组会相对限制研究结果的临床应用。Mori 等^[39]的研究结果显示依那西普的 HBV 再激活率为 2.4%,阿达木单抗为 0.6%,英夫利昔单抗为 0%,托珠单抗为 8.6%,利妥昔单抗为 3.3%,但是其研究结果未经过严格的统计学处理,数据可信度低于 Meta 分析。

3.7 其他

Ballanti 等^[11]在对 32 例 RA 和既往 HBV 感染患者使用依那西普和阿达木单抗后的追踪中未发现 HBVr 病例,但发现使用 TNFi 患者的血清学转氨酶发生变化,大约有 1/5 的患者出现了转氨酶升高情况,推测其升高与 DMARDs 药物的使用、抗病毒预防性治疗以及酗酒有关。

Minozzi 等^[40]荟萃分析了 71 项随机对照试验的数据,认为没有足够的证据证明不同疾病下使用 TNFi 对于 HBV 再激活的影响存在不同,因此该研究并没有根据疾病的类型进行亚组分析,而是对 RA、强直性脊柱炎以及银屑病关节炎的患者整体进行了分析。由于不同疾病在不同地区使用的药物可能存在较大差别,该研究得出的结论是建立在忽略不同药物本身对于 HBVr 干扰的假设之上,这一假设会导致人为偏倚的产生。为尽可能排除干扰因素,在研究数量允许的情况下,将研究对象限制在某一特定的疾病会更有利于得出正确的结论。

部分地区的临床指南建议在 TNFi 使用之初就使用抗病毒药物进行预防以降低 HBV 再激活率,这一举措也许会造成一定程度上医疗资源的浪费,但是对于患者来说确实是很好的保护。如果在 HBVr 之前不采取措施任由其发生明显不利于患者的治疗及康复。总之,HBVr 对于患者来说是一种相对严重的临床不良事件,临床医师在诊疗过程中需要时刻留心患者肝功能的变化,一旦出现如转氨酶升高,及时增加保肝药物或改变抗病毒预防或治疗方案。

从另一个角度来看,目前没有相关的研究数据证明使用 TNFi 发生的 HBV 再激活率与所患的基础疾病相关。若在不同疾病之间纳入使用 TNFi 的患者,那么其使用的药物将更加不确定,药物间的相互作用是否会导致 TNFi 使用者 HBVr 的风险增加也未可知。为了避免此种偏倚,本次研究仅选择 RA

使用 TNFi 的患者,但是这种决定也会存在一定问题,对于 HBVr 这类小概率事件来说,缩小研究纳入范围会导致研究数量的缺乏,从而导致纳入患者的数量减少,无法保证研究的可信度。

本研究也存在一些不足之处,由于纳入的文献样本量相对较小、纳入研究的患者数量不足、亚组数据分组不明确且大部分研究中研究对象都同时使用 DMARDs 以及糖皮质激素药物进行治疗,使结果无法得到单纯使用 TNFi 后的 HBV 再激活风险。但事实是在临床上很难做到排除其他药物的影响,期待未来能够有合适的临床试验设置对照以解决类似问题。而且本研究纳入的研究数量较少,涉及患者也较少,论证强度相对不足,期待日后更大样本量更多符合条件的临床试验发表。Lin 等^[30]在 2018 年的研究中表示,所有 RA 患者中已治愈的 HBV 患者接受任何类型的 DMARDs 药物治疗而不进行抗病毒预防时,其 HBV 病毒的再激活率仅有 1.6%。在 2015 年的美国胃肠道协会指南中显示,使用生物制剂 DMARDs 或单独使用低剂量糖皮质激素,已治愈的 HBV 患者 HBVr 风险低于 1%^[41]。即便如此应用 DMARDs 以及糖皮质激素对使用 TNFi 的 HBV 感染相关 RA 患者可能造成的影响并不可以完全忽略。另外,大部分研究没有提及纳入患者是否存在其他基础疾病(恶性、炎性或自身免疫性疾病)以及其他干扰因素(癌症化疗、抑制或怀孕等)^[42-43],使得该研究无法确定其他干扰因素对 HBV 再激活率是否有影响。仅从以上不足之处来看,本研究所得出的结论可能与乙肝再激活的现实发病率有一定差别,要想得出更为精确的结论,就需要纳入样本量更大、分组信息更明确以及干扰因素更少的研究。

在数据处理方面,我们虽然采取了 1/2 校正及 FT 双反正弦变换处理数据,但是由于纳入研究的数据量较小,且 HBV 再激活率相对较低,此种类似的数据分析也有可能存在一定的异质性,故提高研究纳入患者的数量也是必不可少的。

但是,对于 HBV 既往史合并 RA 并且使用 TNFi 的这一患者群体,确实很难纳入大样本的患者数据,这一问题或许可以通过多中心研究得到解决。对于该研究方向的研究普遍属于小样本研究,本研究采取了原数据的 1/2 校正以及 FT 双反正弦变换及其逆变换相互对比以确保数据的正确性,这将使本研究的可信度增加,也许更能说明相关问题。

总之,根据本研究,针对具有 HBV 既往史的 RA

患者使用 TNFi 后具有一定的 HBV 再激活率,但是发生率并不很高。在亚组分析中,目标人群的 HBV 再激活率呈较为明显的地区分布,且使用糖皮质激素的亚组 HBV 再激活率高于未使用糖皮质激素亚组。该方向的进一步研究需要更多更大的样本量、更彻底地排除干扰因素以及更明确的临床试验分组数据。

[参 考 文 献]

- [1] SMOLEN JS, ALETAHA D, MCINNES IB. Rheumatoid arthritis [J]. *Lancet*, 2016, 388(10055):2023-2038.
- [2] HORIUCHI T, MITOMA H, HARASHIMA S, et al. Transmembrane TNF-alpha: structure, function and interaction with anti-TNF agents[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2010,49(7):1215-1228.
- [3] KASAHARA S, ANDO K, SAITO K, et al. Lack of tumor necrosis factor alpha induces impaired proliferation of hepatitis B virus-specific cytotoxic T lymphocytes[J]. *J Virol*, 2003,77(4):2469-2476.
- [4] MARIGNANI M, GIGANTE E, BEGINI P, et al. Patients with hematological malignancies and serological signs of prior resolved hepatitis B[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2012,4(3):37-45.
- [5] ARNETT FC, EDWORTHY SM, BLOCH DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 1988,31(3):315-324.
- [6] KAY J, UPCHURCH KS. ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2012,51(Suppl 6):S5-S9.
- [7] HOOFNAGLE JH. Reactivation of hepatitis B[J]. *Hepatology*, 2009,49(Suppl 5):S156-S165.
- [8] STANG A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. *Eur J Epidemiol*, 2010,25(9):603-605.
- [9] CHEN DG, PEACE KE. Applied Meta-Analysis with R[M]. US:Taylor&Francis, 2013:313.
- [10] BARENDRECHT JJ, DOI SA, LEE YY, et al. Meta-analysis of prevalence[J]. *J Epidemiol Community Health*, 2013,67(11):974-978.
- [11] BALLANTI E, CONIGLIARO P, CHIMENTI MS, et al. Use of anti-tumor necrosis factor alpha therapy in patients with concurrent rheumatoid arthritis and hepatitis B or hepatitis C: a retrospective analysis of 32 patients [J]. *Drug Dev Res*, 2014,75(Suppl 1):S42-S45.
- [12] BIONDO MI, GERMANO V, PIETROSANTI M, et al. Lack of hepatitis B virus reactivation after anti-tumour necrosis factor treatment in potential occult carriers with chronic inflammatory arthropathies[J]. *Eur J Intern Med*, 2014,25(5):482-484.
- [13] CHARPIN C, GUISS S, COLSON P, et al. Safety of TNF-blocking agents in rheumatic patients with serology suggesting past hepatitis B state: results from a cohort of 21 patients[J]. *Arthritis Res Ther*, 2009,11(6):R179.
- [14] CHEN MH, CHEN MH, LIU CY, et al. Hepatitis B Virus Reactivation in Rheumatoid Arthritis Patients Undergoing Biologics Treatment[J]. *J Infect Dis*, 2017,215(4):566-573.
- [15] BOBBIO-PALLAVICINI F. Safety of anti-TNF blockers in HB-cAb-positive patients. Arthritis and Rheumatism [C]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60: 1017.
- [16] JUNG SM. Reactivation of HBV in RA patients treated with anti-TNF therapy [C]. *Int J Rheum Dis*, 2014, vol. 17, p. 106.
- [17] LAN JL, CHEN YM, HSIEH TY, et al. Kinetics of viral loads and risk of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B core anti-

- body-positive rheumatoid arthritis patients undergoing anti-tumour necrosis factor alpha therapy [J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70 (10):1719 – 1725.
- [18] NAKAMURA J, NAGASHIMA T, NAGATANI K, *et al.* Reactivation of hepatitis B virus in rheumatoid arthritis patients treated with biological disease-modifying antirheumatic drugs [J]. *Int J Rheum Dis*, 2016, 19(5):470 – 475.
- [19] RYU HH, LEE EY, SHIN K, *et al.* Hepatitis B virus reactivation in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis patients treated with anti-TNF α agents: a retrospective analysis of 49 cases [J]. *Clin Rheumatol*, 2012, 31(6):931 – 936.
- [20] TAMORI A, KOIKE T, GOTO H, *et al.* Prospective study of reactivation of hepatitis B virus in patients with rheumatoid arthritis who received immunosuppressive therapy: evaluation of both HBsAg-positive and HbsAg-negative cohorts [J]. *J Gastroenterol*, 2011, 46(4):556 – 564.
- [21] WATANABE T, FUKAE J, FUKAYA S, *et al.* Incidence and risk factors for reactivation from resolved hepatitis B virus in rheumatoid arthritis patients treated with biological disease-modifying antirheumatic drugs [J]. *Int J Rheum Dis*, 2019, 22(4):574 – 582.
- [22] ZHANG X, ZHANG F, WU D, *et al.* Safety of infliximab therapy in rheumatoid arthritis patients with previous exposure to hepatitis B virus [J]. *Int J Rheum Dis*, 2013, 16(4):408 – 412.
- [23] 赵越, 王雁, 王晓蓉, 等. 注射用重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白在治疗类风湿关节炎合并慢性乙型肝炎患者中的肝脏安全性 [J]. *实用医技杂志*, 2017, 24(10):1109 – 1111.
- [24] 金笛儿, 铁宁, 刘晶, 等. 炎性关节病患者肿瘤坏死因子 α 拮抗剂治疗后乙型肝炎病毒的活动性研究 [J]. *中华内科杂志*, 2015(4):4.
- [25] CANTINI F, BOCCIA S, GOLETTI D, *et al.* HBV reactivation in patients treated with antitumor necrosis factor-alpha (TNF- α) agents for rheumatic and dermatologic conditions: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Int J Rheumatol*, 2014, 2014:926836.
- [26] LEE YH, BAE SC, SONG GG. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in rheumatic patients with hepatitis core antigen (HBV occult carriers) undergoing anti-tumor necrosis factor therapy [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2013, 31(1):118 – 121.
- [27] World Health Organization. Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021: accountability for the global health sector strategies 2016 – 2021: actions for impact: web annex 1: key data at a glance [EB/OL]. (2021) [2022 – 06 – 12]. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/342808>.
- [28] LAU GK, YIU HH, FONG DY, *et al.* Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy [J]. *Gastroenterology*, 2003, 125(6):1742 – 1749.
- [29] HSU C, HSIUNG CA, SU IJ, *et al.* A revisit of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized trial [J]. *Hepatology*, 2008, 47(3):844 – 853.
- [30] LIN TC, YOSHIDA K, TEDESCHI SK, *et al.* Risk of hepatitis B virus reactivation in patients with inflammatory arthritis receiving disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2018, 70(5):724 – 731.
- [31] SU J, LONG L, ZOU K. Antiviral prophylaxis for preventing reactivation of hepatitis B virus in rheumatic patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Rheumatol*, 2018, 37(12):3201 – 3214.
- [32] CALICA UTKU A, KARABAY O. Treatment of chronic hepatitis B patients with tyrosine-methionine-aspartate-aspartate mutations [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(4):1727 – 1728.
- [33] SU YC, LIN PC, YU HC, *et al.* Antiviral prophylaxis during chemotherapy or immunosuppressive drug therapy to prevent HBV reactivation in patients with resolved HBV infection: a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2018, 74(9):1111 – 1119.
- [34] GROSSI O, GÉNÉREAU T. CORTICOÏDES, *et al.* Glucocorticoids and... infections, doping, surgery, sexuality [J]. *Rev Med Interne*, 2013, 34(5):269 – 278.
- [35] CHENG AL, HSIUNG CA, SU IJ, *et al.* Steroid-free chemotherapy decreases risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in HBV-carriers with lymphoma [J]. *Hepatology*, 2003, 37(6):1320 – 1328.
- [36] SINGH JA, SAAG KG, BRIDGES SL JR, *et al.* 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(1):1 – 26.
- [37] 中华医学会风湿病学分会. 2018 中国类风湿关节炎诊疗指南 [J]. *临床医学研究与实践*, 2018, 3(12):201.
- [38] MOGHOOFEI M, MOSTAFAEI S, ASHRAF-GANJOUEI A, *et al.* HBV reactivation in rheumatic diseases patients under therapy: A meta-analysis [J]. *Microb Pathog*, 2018, 114:436 – 443.
- [39] MORI S, FUJIYAMA S. Hepatitis B virus reactivation associated with antirheumatic therapy: Risk and prophylaxis recommendations [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(36):10274 – 10289.
- [40] MINOZZI S, BONOVAS S, LYTRAS T, *et al.* Risk of infections using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2016, 15(Suppl 1):S11 – S34.
- [41] PERRILLO RP, GISH R, FALCK-YTTER YT. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy [J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(1):221 – 244. e3.
- [42] AYGEN B, DEMIR AM, GÜMÜS M, *et al.* Immunosuppressive therapy and the risk of hepatitis B reactivation: Consensus report [J]. *Turk J Gastroenterol*, 2018, 29(3):259 – 269.
- [43] 曾慷琦, 邓蓓莹, 张吉翔, 等. 炎症性肠病患者对抗肿瘤坏死因子- α 单克隆抗体原发失应答研究进展 [J]. *中国现代应用药学*, 2022, 39(23):3159 – 3163.

编辑:杨青/接受日期:2023 – 10 – 07